Beiträge zur Synthese der Bruchstücke des Blutfarbstoffs.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Blömer

aus Krefeld a. Rh.

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstraße Nr. 1.

1913.

Beiträge zur Synthese der Bruchstücke des Blutfarbstoffs.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Blömer

aus Krefeld a. Rh.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstraße Nr. 1.

1913.

Dem Andenken meiner lieben Eltern gewidmet.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir vergönnt, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Oskar Piloty, der den Anlafs zu dieser Arbeit gab und mir bei ihrer Ausführung mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie Seiner Exzellenz Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolph Ritter von Baeyer für das mir stets erwiesene Wohlwollen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548303_0108

Inhaltsübersicht.

Seite

1. Einleitung 9
2. Übersicht über die Ergebnisse 15
3. Allgemeiner Teil 16
   I. Das Hämopyrrol b und seine Verwandten: . . . 16
      a) Kondensation von Acetylbrenztraubensäureester mit Aminoketonen: αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrol-α'-carbonsäure . . 16
      b) Darstellung des αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrols und seine Kondensation mit Oxalsäurediäthylester 17
      c) Bildung des αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrolketazins und Vergleich mit dem αβ'-Dimethyl-β-acetylpyrrolketazin 18
      d) Entstehung des αβ-Dimethyl-α'β'-diäthylpyrrols bei der Reduktion des αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrolketazins 18
      e) Synthese und Charakterisierung des Hämopyrrols b . . 18
      f) Versuch einer Synthese des Hämopyrrols a 19
   II. Das α-Methyl-β-äthylpyrrol und seine Abkömmlinge: 19
      a) Kondensation von Oxalessigestersäure mit Aminopentanon: α-Methyl-β-äthylpyrrol-α'-carboxy-β'-carboxäthylestersäure . 20
      b) Die Pyrocollbildung von α-Pyrrolcarbonsäuren . . . 20
      c) Die α-Methyl-β-äthylpyrrol-α'β'-dicarbonsäure 21
      d) Zwischenstufen bei der Überführung der α-Methyl-β-äthylpyrrol-α'-carboxy-β'-carboxäthylestersäure ins α-Methyl-β-äthylpyrrol:
         aa) α-Methyl-β-äthylpyrrol-β'-carbonsäureester . . . 21
         bb) α-Methyl-β-äthylpyrrol-β'-carbonsäure 21
      e) Das α-Methyl-β-äthylpyrrol, sein Bispyrrol und Bispyrrolpikrat 21
      f) Synthese des α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrols:
         aa) Methylierung und Verseifung des α-Methyl-β-äthylpyrrol-β-carbonsäureesters 22
         bb) Darstellung des Pyrrols aus der α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol-β'-carbonsäure 22
   III. Über Pyrranthracene 23
      a) Dimethylhydropyrrindol 23
      b) Darstellung der Pyrranthrachinone 24
         aa) Dimethyldiäthylpyrranthrachinon 24
         bb) Tetramethyldiäthylpyrranthrachinon 24
      c) Reduktion der Pyrranthrachinone 25
         aa) Dimethyldiäthylpyrranthron 25
         bb) Tetramethyldiäthylpyrranthron 25

4. Experimenteller Teil 26
I. Das Hämopyrrol b und seine Verwandten . . . 26
a) αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrol-α'-carbonsäure 26
b) aa) αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrol 27
bb) αβ-Dimethyl-β'-äthoxalacetylpyrrol 27
c) αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrolketazin 28
d) αβ-Dimethyl-α'β'-diäthylpyrrolpikrat 29
e) αβ-Dimethyl-β'-äthylpyrrol — Hämopyrrol b —, sein Pikrat und Oxim 30
f) β-Methyl-β'-acetylpyrrol-α'-carbonsäure 32
II. Das α-Methyl-β-äthylpyrrol und seine Derivate:
a) α-Methyl-β-äthylpyrrol-α'-carboxy-β'-carboxäthylestersäure . 33
b) Dimethyldiäthylpyrocolldicarbonsäureester 34
c) α-Methyl-β-äthylpyrrol-α'β'-dicarbonsäure 34
d) aa) α-Methyl-β-äthylpyrrol-β'-carbonsäureester . . . 34
bb) α-Methyl-β-äthylpyrrol-β'-carbonsäure 35
e) aa) α-Methyl-β-äthylpyrrol 35
bb) Bis-α-Methyl-β-äthylpyrrol und sein Pikrat . . . 36
f) aa) α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol-α'-carbonsäure . . 37
bb) α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol 38
III. Über Pyrranthracenderivate 38
a) aa) Dimethyldiäthylpyrranthrachinon 38
bb) Dimethyldiäthylpyrranthron 39
b) aa) Tetramethyldiäthylpyrranthrachinon 40
bb) Tetramethyldiäthylpyrranthron 41

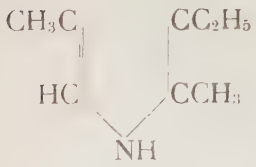
Einleitung.

Nencki und Zaleski[1]) erhielten als erste bei der Reduktion von Hämin mit Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid in Eisessiglösung in geringer Menge ein Öl von basischen Eigenschaften, das sie Hämopyrrol nannten und in der Form seines Quecksilberdoppelsalzes und seines Pikrats analysierten. Die so ermittelte empirische Zusammensetzung der neuen Base war $C_8H_{13}N$. Während Nencki und Zaleski zunächst glaubten, das Hämopyrrol enthalte eine Propyl- oder Butylgruppe, sprach Küster[2]) die Vermutung aus, es sei nicht einheitlich und enthalte wahrscheinlich Dimethyläthylpyrrol. Piloty[3]) war der erste, dem es gelang, durch Reduktion von Hämatoporphyrin mit Zinn und Salzsäure eine gröfsere Menge der kostbaren Substanz in die Hand zu bekommen und das Öl selbst zu analysieren. Der Schmelzpunkt des Pikrats war wie bei den früheren Autoren 108—109°. Piloty stellte fest, dafs das Hämopyrrol nicht einheitlich sei, aber zur Hauptsache aus αβ′-Dimethyl-β-äthylpyrrol bestände. Noch zwei weitere Spaltstücke entstanden nach der neuen Reduktionsmethode, die Phonopyrrolcarbonsäure, die bei der Kohlensäureabspaltung das Phonopyrrol gab, und die kompliziert zusammengesetzte Hämatopyrrolidincarbonsäure.

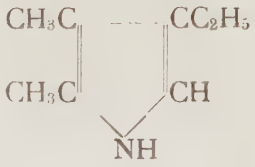
Einen Schritt weiter ging nun Willstätter[4]) beim Abbau des Blutfarbstoffs. Es gelang ihm nämlich, aus dem basischen

1) B. 34, 1002.
2) J. physiol. 55, 526; B. 40, 2017.
3) A. 366, 237; B. 42, 4693; A. 377, 314.
4) A. 385, 188.

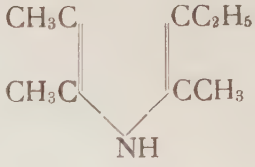
Teil der Reduktionsprodukte, dem Rohhämopyrrol, durch fraktioniertes Ausfällen mit Pikrinsäure drei Pikrate zu isolieren, die er dann zu den entsprechenden Basen regenerierte. Zwei von diesen Basen, die die Zusammensetzung $C_8H_{13}N$ hatten, bezeichnete Willstätter als Hämopyrrol und Isohämopyrrol, die dritte kohlenstoffreichere nannte er Phyllopyrrol und zeigte, dafs dieses ein tetrasubstituiertes Pyrrol war:



„Hämopyrrol“,
Pikrat Schmpt. 109°,

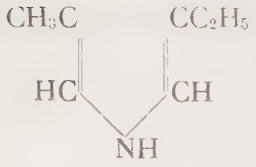


Isohämopyrrol,
Pikrat Schmpt. 119°,

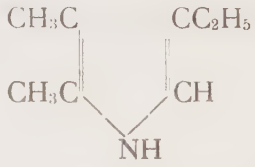


Phyllopyrrol,
Pikrat Schmpt. 95°.

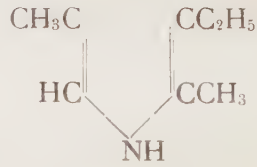
Doch hatte auch diese Arbeit keinen abschliefsenden Charakter, wie Piloty[5]) bald zeigen konnte. Er fand nämlich in dem Rohhämopyrrolgemisch noch drei weitere Bestandteile, so dafs jetzt die Gesamtzahl der durch Abbau erhaltenen Hämopyrrole sechs betrug. Piloty schlug nun der Einfachheit halber vor, diese fortlaufend mit den Buchstaben des Alphabets zu bezeichnen und legte den fünf ersten Gliedern dieser Reihe folgende Konstitution bei:



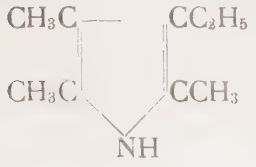
Hämopyrrol a,
gibt kein Pikrat,



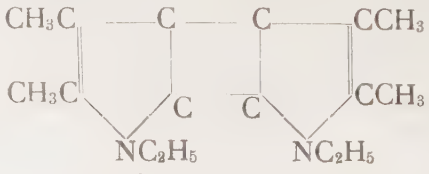
Hämopyrrol b,
Pikrat Schmpt. 122°,



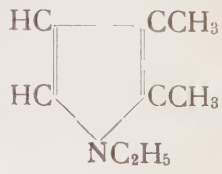
Hämopyrrol c,
Pikrat Schmpt. 137,5°,



Hämopyrrol d,
Pikrat Schmpt. 95°,



Bis-Hämopyrrol e,
zinnoberrotes Pikrat Schmpt. 148°,



(Hypothetisch) Hämopyrrol e,

5) A. 392, 215; B. 46, 1008.

Die Konstitution des sechsten Bestandteiles, des Bis-Hämopyrrols f, ist noch unentschieden.

Die Angaben Willstätters über das Isohämopyrrol — Hämopyrrol b — und das Phyllopyrrol — Hämopyrrol d — konnte Piloty bestätigen. Das sogenannte „Hämopyrrol" Willstätters erwies sich jedoch als nicht einheitlich, sondern als ein Gemisch von Hämopyrrol b und Hämopyrrol c. Willstätter hatte übrigens bereits selbst Zweifel an der Einheitlichkeit seines „Hämopyrrols" geäufsert.[6])

Der sicherste Weg, vollständige Klarheit über die Konstitution dieser verschiedenen Hämopyrrole zu erlangen, war nun ihre Synthese. Eine ganze Reihe synthetischer Arbeiten waren bereits auf dem Gebiet der Pyrrolchemie ausgeführt worden[7]), doch hatten sich dem Versuch, Hämopyrrol und überhaupt dreifach substituierte Pyrrole mit einer freien α-Stellung zu gewinnen, stets Schwierigkeiten entgegengestellt.

Den ersten Erfolg hierin hatte Knorr[8]) gehabt, und zwar kurz vor der Zeit, da die früher erwähnte Willstättersche Arbeit erschien. Er hatte nach einer von Wolff[9]) aufgefundenen Methode das Hydrazon des αβ′-Dimethyl-β-acetylpyrrols mit Natriumäthylat zum αβ′-Dimethyl-β-äthylpyrrol reduziert. Mit diesem αβ′-Dimethyl-β-äthylpyrrol, dessen Anwesenheit unter den Spaltstücken des Blutfarbstoffs auch Fischer[10]) bestätigen konnte, erwies sich das Hämopyrrol c Pilotys als identisch, womit also dessen Konstitution sichergestellt war.

Weiterhin gelang es Hans Fischer[11]), das Phyllopyrrol — Hämopyrrol d — synthetisch darzustellen. Nach einer neuartigen Alkylierungsmethode erhielt er es sowohl durch Methylieren von αβ′-Dimethyl-β-äthylpyrrol mittels Natriummethylat als auch durch Äthylieren von αβα′-Trimethylpyrrol mittels Natriumäthylat. Somit stand auch die Struktur des Phyllopyrrols fest.

6) B. 44, 3708.

7) A. 116, 257; B. 10, 1861; A. 236, 292; B. 18, 367; A. 236, 317; B. 18, 299, 1558; B. 23, 1474; B. 35, 1537, 1545; B. 35, 2998; s. a. Dissertation P. Hirsch, München 1912.

8) B. 44, 2765.

9) A. 394, 86.

10) B. 45, 1979.

11) B. 45, 466, 471.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand nun zunächst in Versuchen, durch Synthese der übrigen Teile des Basengemisches über deren inneren Aufbau sicheren Anhalt zu geben.

Die Synthese des Hämopyrrols b gelang. Zum Aufbau des β-Methyl-β′-äthylpyrrols — Hämopyrrol a — wurde der Weg angedeutet, die Ausführung aber einer künftigen Arbeit überlassen. Ein Gelingen auch dieser Synthese wäre umso wünschenswerter, als der Anteil des Rohhämopyrrols, in dem sich das Hämopyrrol a befindet, nicht einheitlich ist. Piloty fand darin aufserdem das Bis-Hämopyrrol e[12]), ferner bei seiner neuesten, noch nicht abgeschlossenen Untersuchung[13]) aufser einem noch niedriger als Hämopyrrol a siedenden Teil $C_7H_{11}N$ das dem Bis-Hämopyrrol e gleichende Bis-Hämopyrrol f. Diese Polymerisation zu Bispyrrolen, die Piloty[14]) nun schon häufiger beobachtet hatte, und die eine besondere Eigenschaft der einseitig disubstituierten Pyrrole zu sein scheint, erfolgt leicht unter dem Einflufs von Säuren, z. B. der schwachen Pikrinsäure. Bei der Verwendung von Pikrinsäure erhält man dabei das entsprechende Bispyrrolpikrat, aus dem sich leicht das Bispyrrol selbst regenerieren läfst.

Als Muttersubstanzen der aus dem Hämopyrrolgemisch erhaltenen Bis-Hämopyrrole e und f bezeichnete Piloty die monomolekularen Hämopyrrole e und f.

Nun war es natürlich von Interesse, auf synthetischem Wege noch weitere Aufschlüsse über den Charakter der bisher noch wenig untersuchten einseitig disubstituierten Pyrrole sowie ihrer Bispyrrole zu erhalten.

Der zweite Teil dieser Arbeit liefert hierzu einen Beitrag.

War bisher nur von den einfachsten basischen Spaltstücken des Blutfarbstoffs die Rede, so führt jetzt unsere Betrachtung auf ein höher molekulares Abbauprodukt. In seiner ersten, bereits früher erwähnten Mitteilung[15]) über den Blutfarbstoff sagt Piloty, dafs er bei der Reduktion von Hämatoporphyrin mit Zinn und Salzsäure neben Hämopyrrol und Phonopyrrolcarbonsäure — ursprünglich Hämopyrrolcarbonsäure genannt — in geringerer Menge ein drittes

12) A. 392, 215.

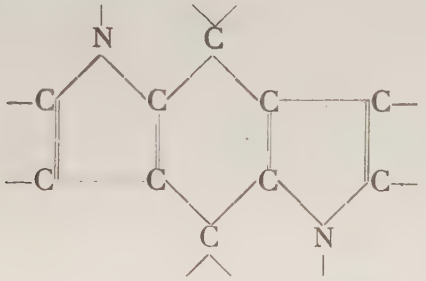
13) B. 46, 1008.

14) A. 390, 201; A. 392, 236; B. 45, 2590; B. 46, 1012; vgl. auch B. 21, 3429; B. 22, 1924.

15) A. 366, 237.

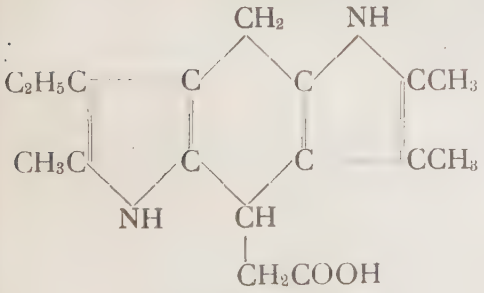
Spaltstück gefunden habe, die Hämatopyrrolidincarbonsäure. Diese entstand in besserer Ausbeute, wenn man bei der Reduktion Zink und Salzsäure anwendete.

In einer Reihe weiterer Arbeiten[16]) suchte nun Piloty die Zusammensetzung dieser amorphen, schwer angreifbaren Substanz zu ergründen und kam in der letztgenannten Abhandlung zu dem Ergebnis, dafs darin folgender Kern enthalten sein müsse:

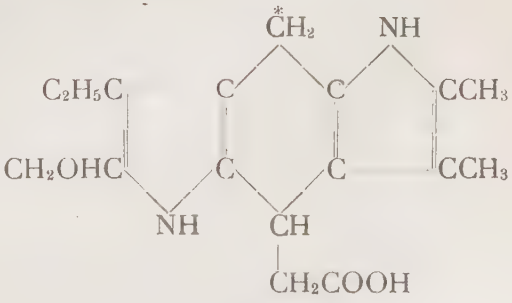


Bei dieser Annahme wäre die Hämatopyrrolidincarbonsäure ähnlich einem Anthracenderivat, in dem die beiden äufseren Benzolkerne durch Pyrrolringe ersetzt sind.

Weiterhin untersuchte Piloty den dem Blutfarbstoff nahe verwandten Gallenfarbstoff[17]) und erhielt bei der Reduktion des daraus gewonnenen Bilirubins mit Jodwasserstoff und Phosphoniumjodid die der Hämatopyrrolidincarbonsäure entsprechende Bilinsäure. Beide gleichen sich aufserordentlich, und Piloty kam auf Grund ihrer Eigenschaften dazu, ihnen folgende Formeln zuzuerteilen:



Hämatopyrrolidincarbonsäure



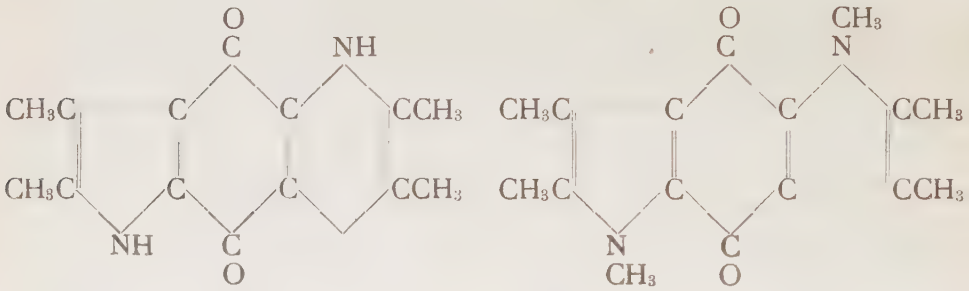
Bilinsäure

16) B. 42, 3253; A. 377, 314.
17) A. 390, 191.

Im Gegensatz zu der amorphen Hämatopyrrolidincarbonsäure ist die Bilinsäure kristallisiert; ihrer Konstitution haftet insofern noch einige Unsicherheit an, als möglicherweise die mit * gekennzeichnete Methylengruppe mit der Äthylgruppe in passender Weise zu vertauschen wäre.

Früher nun hatte Piloty[18]) bereits versucht, Körper mit einem solchen Kern, die er als Pyrrindolderivate bezeichnete, synthetisch darzustellen. Er kondensierte Succinylobernsteinsäureester in alkalischer Lösung mit Aminoacetonchlorhydrat und erhielt so das Dimethylhydropyrrindol, leider aber in sehr schlechter Ausbeute.

Erst in jüngster Zeit gelang es ihm, in Gemeinschaft mit Wilke[19]), auf einem bequemeren und ausgiebigeren Wege andere Vertreter der genannten neuen Körperklasse darzustellen:



Diese wurden zunächst als Pyrrindochinone, dann aber wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Anthrachinon als Pyrranthrachinone bezeichnet. Der diesen Chinonen zugrunde liegende Kohlenwasserstoff würde dann Pyrranthracen heifsen.

Da die besprochenen Chinone als solche sehr stark gefärbt sind, so wäre der exakte Nachweis von der Anwesenheit ähnlicher Komplexe im Blutfarbstoff von gröfster Bedeutung für dessen Erkenntnis.

Der dritte Teil meiner Arbeit enthält nun einen synthetischen Beitrag zur Erforschung der Körperklasse der Pyrranthracene.

18) B. 43, 489.
19) B. 46, 1597.

Überblick über die Ergebnisse.

Zunächst gelang die Synthese des Hämopyrrols b und einer Reihe seiner Derivate. Dann wurde ein Weg zum Aufbau des Hämopyrrols a angegeben.

Weiterhin wird die Synthese des α-Methyl-β-äthylpyrrols und seiner Abkömmlinge beschrieben.

Zum Schlufs folgt ein Beitrag zur Kenntnis der Pyrranthracenderivate.

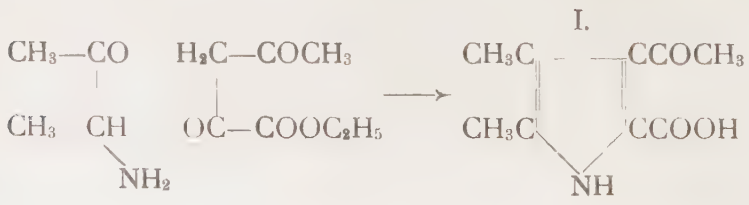
Allgemeiner Teil.

I. Synthese des Hämopyrrols b und seiner Derivate.

Piloty und Hirsch[20]) war es gelungen, eine Kondensation von Ketonen und Ketonsäureestern mit Aminoketonen in alkalischer Lösung zu Pyrrolderivaten zu bewirken. Diese Methode ermöglichte es nun Piloty und Wilke,[21]) auch den gegen Säuren empfindlichen Oxalessigester mit Aminoketonen in ganz ähnlicher Weise zu kondensieren. Der Versuch, die gleiche Reaktion auch auf den Brenztraubensäureester auszudehnen, hatte nicht den gewünschten Erfolg, wohl aber gelang es mir, sie auf den Acetylbrenztraubensäureester anzuwenden.

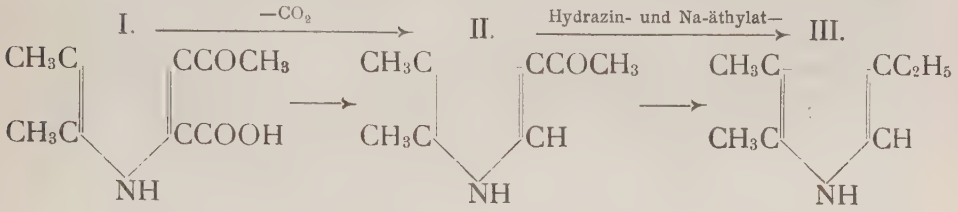
Acetylbrenztraubensäureester kondensiert sich mit Aminobutanon und Aminoaceton zu Pyrrolderivaten.

Die Kondensation mit Aminobutanon, die ich zunächst ausführte, verlief in folgender Weise:



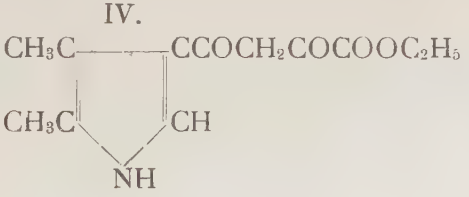
20) Inaugural-Dissertation P. Hirsch, München 1912.
21) B. 45, 2586.

Die Umsetzungen, die von der so erhaltenen αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure zum Hämopyrrol b führten, seien der Übersicht halber zunächst durch ein Schema angedeutet.



Die αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure (I) spaltet beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt Kohlensäure ab und geht in das αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol (II) über.

Ein interessantes Verhalten zeigt dieses Acetylpyrrol beim Erhitzen mit Oxalsäurediäthylester und Natriumalkoholat. Es kondensiert sich nämlich mit dem Oxalester zu einem gelbgefärbten Körper, der vermutlich als αβ-Dimethyl-β′-äthoxalacetylpyrrol aufzufassen ist und dann folgende Konstitution besitzt:

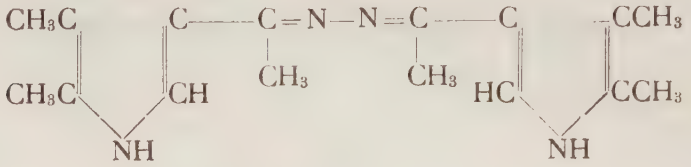


Diese Reaktion entspricht einer ganz ähnlichen, die Piloty und Will[22]) unlängst beim Knorrschen αβ′-Dimethyl-β-acetylpyrrol beobachtet haben, das sich in ganz entsprechender Weise mit Oxalsäurediäthylester kondensieren läßt.

Die Weiterverarbeitung des αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrols auf Hämopyrrol b erfolgte nun nach der Methode von Wolff,[23]) die Knorr[24]) bereits zur Synthese seines αβ′-Dimethyl-β-äthylpyrrols — Hämopyrrol c — verwendet hatte. Beim Erhitzen des αβ-Di-

22) B. 46, 2607.
23) A 394, 86.
24) B. 44, 2758.

methyl-β′-acetylpyrrols mit überschüssigem Hydrazinhydrat im Wasserbad erhielt ich zunächst ein gelbes Öl, das schliefslich kristallinisch erstarrte. Die Kristalle erwiesen sich als das Ketazin des Acetylpyrrols:



Fischer[25]) und Willstätter[26]) hatten bei der gleichen Behandlung des Knorrschen αβ′-Dimethyl-β-acetylpyrrols mit überschüssigem Hydrazinhydrat ebenfalls ein kristallisiertes Ketazin erhalten im Gegensatz zu Knorr,[27]) der als Reaktionsprodukt ein öliges Hydrazon beschrieb. Knorr hatte nun dieses Hydrazon durch Erhitzen mit Natriumäthylat auf 150°—160° ins Pyrrol übergeführt. Mein reines Ketazin wurde ebensowenig wie das von Fischer und Willstätter erhaltene bei dieser Temperatur reduziert, sondern mufste auf mindestens 190° erhitzt werden. Dabei ergab sich aber nicht das erwartete αβ-Dimethyl-β′-äthylpyrrol — Hämopyrrol b —, sondern αβ-Dimethyl-α′β′-diäthylpyrrol, das bereits Fischer[28]) synthetisch dargestellt hat. Es war also bei der höheren Temperatur neben der Reduktion eine Äthylierung eingetreten. Eine ganz ähnliche Beobachtung hatte auch Fischer[29]) bei der Reduktion des Ketazins vom αβ′-Dimethyl-β-acetylpyrrol gemacht.

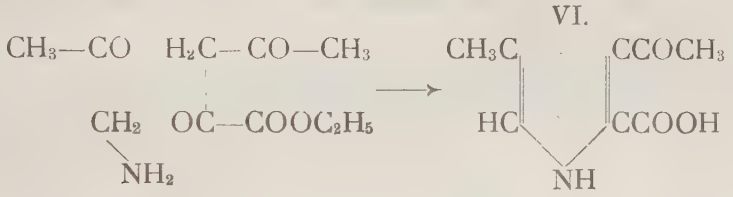
Um nun zum Hämopyrrol b zu gelangen, verzichtete ich auf die Isolierung des Azins und folgte einer Willstätterschen Abänderung[30]) des Knorrschen Verfahrens: Ich erhitzte das αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol mit überschüssigem Hydrazinhydrat zunächst in offenen Einschlufsröhren auf dem Wasserbad bis zur Azinbildung, fügte dann zu der von wenig Flüssigkeit durchsetzten Kristallmasse Natriumäthylat hinzu und erhitzte die zugeschmolzenen Rohre auf

25) B. 44, 3313 und Z. physiol. 77, 185—201.
26) B. 44, 3707.
27) B. 44, 2758.
28) B. 45, 466—471.
29) Z. physiol. 77, 185—201.
30) B. 44, 3709.

160°—170°. So erhielt ich in zufriedenstellender Ausbeute das Hämopyrrol b, das durch seine Eigenschaften sowie die seines Pikrats und Oxims scharf charakterisiert werden konnte.

Vermutlich ist das bei meinem Versuch zunächst entstandene gelbe Öl das unbeständige Hydrazon gewesen, das sich aber bei Wasserbadtemperatur bald in Ketazin und Hydrazin zersetzt hat. Dieses Hydrazin — die die Kristalle durchsetzende Flüssigkeit — scheint die Reduktion zu erleichtern, wohingegen das reine Ketazin nur sehr schwer reduziert wird.

Während das bei der Kondensation von Acetylbrenztraubensäureester mit Aminobutanon erhaltene Produkt über eine Reihe von Zwischenstufen schliefslich zum Hämopyrrol b führt, bietet sich Aussicht, von dem entsprechenden Kondensationsprodukt von Acetylbrenztraubensäureester mit Aminoaceton zum Hämopyrrol a zu gelangen:



Bei der Kondensation von Acetylbrenztraubensäureester mit Aminoaceton ergaben sich nun zwei Körper (VI), die gleich zusammengesetzt waren, aber sich durch Schmelzpunkt und Löslichkeit voneinander unterschieden. Beim Versuch, aus der niedriger schmelzenden Acetylcarbonsäure, die sich in gröfserer Menge gebildet hatte, Kohlensäure abzuspalten, trat eine tiefergreifende Zersetzung ein. Zur Untersuchung des höher schmelzenden Teiles fehlte es vorläufig an Substanz.

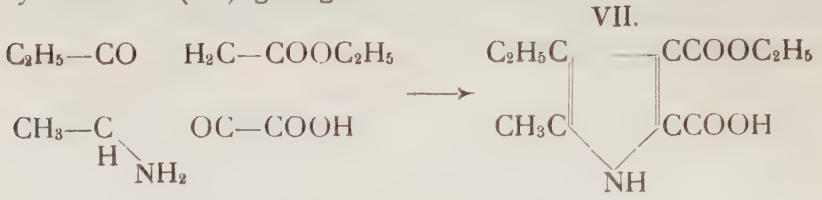
II. Über das α-Methyl-β-äthylpyrrol und seine Derivate.

Bei der Kondensation von Oxalessigester mit Aminobutanon fanden Piloty und Wilke,[31]) dafs zunächst durch die Einwirkung des Alkalis der Oxalessigester zu Oxalessigestersäure verseift

31) B. 46, 1598.

wird, und daſs sich erst diese Estersäure mit dem Aminoketon zum Pyrrolderivat kondensiert. Da nun ein Versuch, auch Aminopentanon mit Oxalessigester zu kondensieren, schlechte Ausbeuten ergab, so verseifte ich zunächst den Oxalessigester zur Oxalessigestersäure [32]) und kondensierte diese mit Aminopentanon, wobei ich in zufriedenstellender Ausbeute zur α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure (VII) gelangte:

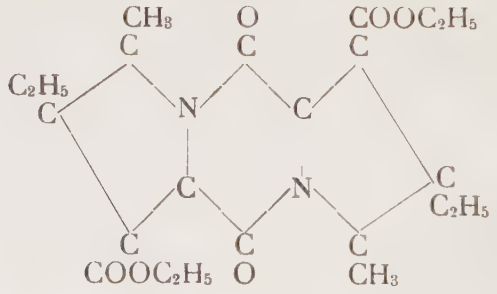
VII.



Aus folgendem ergibt sich, daſs sich bei dieser α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′β′carboxycarboxäthylestersäure die freie Carboxylgruppe in der α-Stellung befindet:

Bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid gibt die Estersäure ein Imidoanhydrid, den Dimethyldiäthylpyrocolldicarbonsäureester:

VIII.



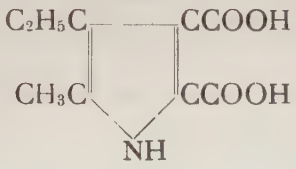
Der einfachste Vertreter dieser Körperklasse, das Pyrrocoll, wurde von Weidel und Ciamician[33]) durch trockene Destillation des Leims gewonnen, während ihn Ciamician und Silber[34]) zum ersten Mal aus der α-Pyrrolcarbonsäure mit Essigsäureanhydrid synthetisch erhielten. Die Entstehung eines solchen Imidoanhydrids

32) A. 246, 323.
33) M. 1, 281.
34) B. 17, 105.

setzt voraus, daſs die Carboxylgruppe der angewendeten Pyrrolcarbonsäure der Imidogruppe benachbart ist, daſs also eine α-Pyrrolcarbonsäure vorliegt. Die α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′β′-carboxycarboxäthylestersäure enthält also auch die freie Carboxylgruppe in der α-Stellung.

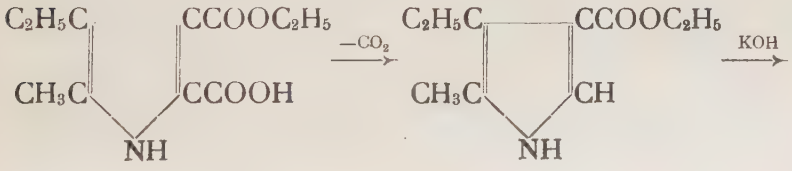
Die α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure ist aufzufassen als der Monoäthylester einer α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′β′-dicarbonsäure (IX), die man aus dem Ester leicht durch zweistündiges Verseifen mit wässerigem Alkali erhält:

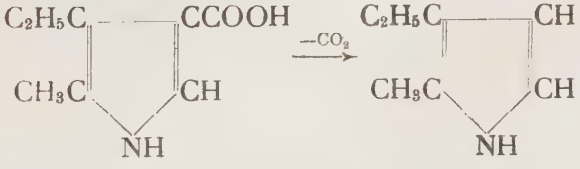
IX.



Der Weg, auf dem man nun von der α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure zum α-Methyl-β-äthylpyrrol gelangt, ist kurz folgender:

X.





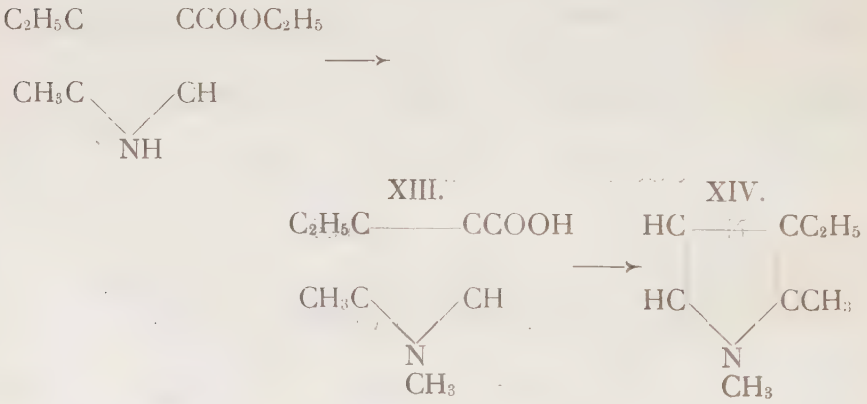
Die Estersäure gibt beim Erhitzen über den Schmelzpunkt Kohlensäure ab und geht in den α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäureester (X) über. Dieser Ester wird mit wässerigem Alkali zur α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäure (XI) verseift, aus der weiterhin durch Kohlensäureabspaltung das α-Methyl-β-äthylpyrrol (XII)

entsteht. Dieses Pyrrol verhält sich nun ganz ähnlich wie andere bereits bekannte einseitig disubstituierte Pyrrole:[35])

Es gibt nämlich mit Pikrinsäure kein einfaches Pikrat, sondern ein Bispyrrolpikrat, in dem also zwei Moleküle Pyrrol mit einem Molekül Pikrinsäure verbunden sind. Auch gasförmige Salzsäure wirkt auf das in Äther gelöste Pyrrol zunächst polymerisierend und dann salzbildend ein und gibt das Bispyrrolchlorhydrat. Aus beiden Salzen läfst sich leicht das Bispyrrol selbst gewinnen.

Es stellt einen zähen gelben hochsiedenden Sirup dar, der auch bei mehrtägigem Stehen in der Kälte nur zum geringen Teil erstarrt. Mit einem der analytisch gefundenen Bispyrrole Pilotys[36]) liefs es sich zwar nicht identifizieren, zeigte aber ganz ähnliche Eigenschaften.

Ein weiteres einseitig disubstituiertes, am Stickstoff methyliertes Pyrrol, das α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol erhielt ich durch Methylierung und darauffolgende Verseifung des α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäureesters und Kohlensäureabspaltung aus der so entstandenen α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäure:



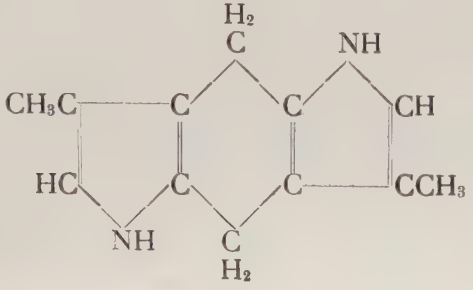
Auch bei diesem Pyrrol, das kein Pikrat gab, liefs sich eine Identität mit einem der bis jetzt bekannten Bestandteile des Rohhämopyrrolgemischs nicht nachweisen.

35) A. 390, 200 und 201; A. 392, 223; B. 45, 2590, vgl. auch B. 21, 3429, B. 22, 1924.

36) A. 390, 191; A. 392, 215; B. 46, 1008.

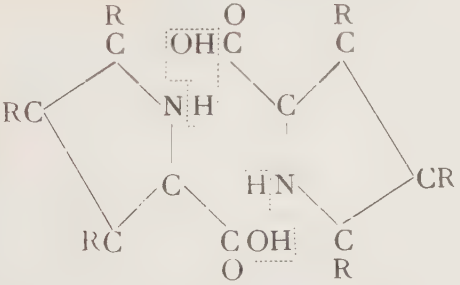
III. Über Pyrranthrachinone.

In einer bereits früher erwähnten Veröffentlichung teilte Piloty[37]) mit, dafs es ihm gelungen sei, durch Kondensation von Succinylobernsteinsäureester in alkalischer Lösung mit Aminoaceton einen Körper folgender Konstitution zu erhalten:



Er nannte ihn Dimethylhydropyrrindol und die Grundsubstanz Pyrrindol. Wegen der erzielten schlechten Ausbeute war damals eine genaue Untersuchung nicht möglich. Nun gelang es in neuerer Zeit Piloty und Wilke,[38]) auf einem anderen bequemeren Weg zu Derivaten dieser neuen Körperklasse zu kommen. Folgende Überlegung führte zum Ziel: Wenn α-Pyrrolcarbonsäuren beim Kochen mit Essigsäureanhydrid unter Wasserabspaltung Pyrocolle, d. h. Imidoanhydride, bilden, dann ist anzunehmen, dafs bei der gleichen Behandlung von β-Pyrrolcarbonsäuren mit benachbarter freier α-Stellung zwei Moleküle unter Wasseraustritt zusammentreten nach Art des Schemas b:

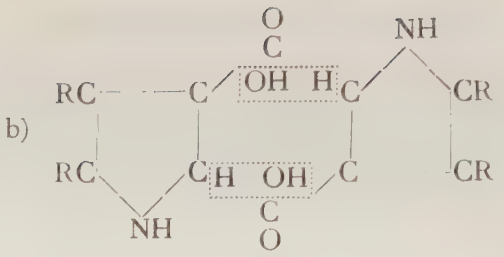
a)



Pyrocollbildung.

37) B. **43**, 489.
38) B. **46**, 1597.

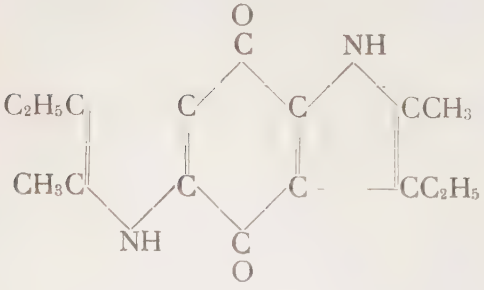
b)



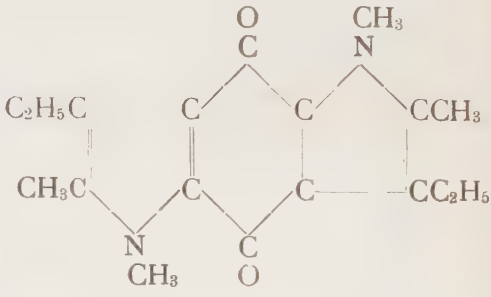
Diese Erwartung bestätigte sich. Die so erhaltenen Kondensationsprodukte gleichen in ihrer Konstitution und in ihrem Verhalten ganz dem entsprechenden Anthracenderivat, dem Anthrachinon. Piloty und Wilke schlugen nun vor, die alte Bezeichnung Pyrrindochinone fallen zu lassen, und die Körper als Pyrranthrachinone zu bezeichnen. Sie gewannen so aus der α3-Dimethylpyrrol-β′-carbonsäure das Tetramethylpyrranthrachinon und aus der entsprechenden am Stickstoff methylierten Carbonsäure das Hexamethylpyrranthrachinon.

Mir gelang es, noch zwei weitere Vertreter dieser neuen Körperklasse darzustellen, nämlich das Dimethyldiäthylpyrranthrachinon (XV) aus der α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäure und das Tetramethyldiäthylpyrranthrachinon (XVI) aus der α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol-β′-carbonsäure:

XV.



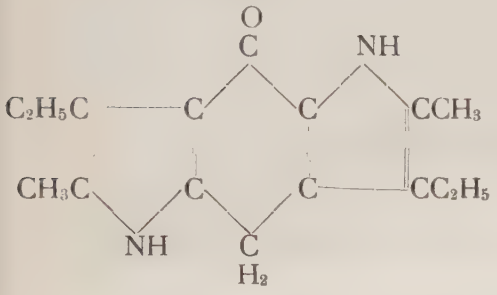
XVI.



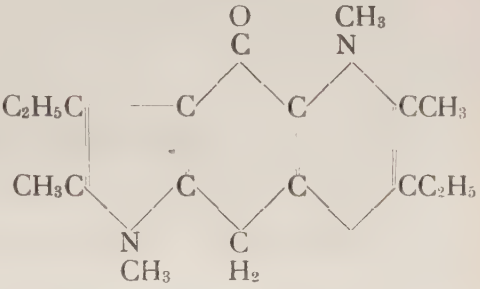
Das Dimethyldiäthylpyrranthrachinon ist intensiv braun gefärbt, sublimiert, ohne vorher zu schmelzen und ist in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich. Das am Stickstoff methylierte Tetramethyldiäthylpyrranthrachinon ist leuchtend rot gefärbt, schmilzt vor dem Sublimieren und zeigt bedeutend gröfsere Löslichkeit.

Durch Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig lassen sich beide Chinone in Derivate überführen, die dem Anthron bzw. Anthranol der Anthracenreihe vollkommen gleichen und demgemäfs als Dimethyldiäthylpyrranthron (XVII) und Tetramethyldiäthylpyrranthron (XVIII) bezeichnet wurden:

XVII.



XVIII.



In alkoholischer Lösung ergeben diese Pyrranthrone mit Eisenchlorid eine unbeständige Purpurfärbung, die anzeigt, dafs sie in diesem Lösungsmittel teilweise enolisiert sind.

Experimenteller Teil.

I. Synthese des Hämopyrrols b und seiner Derivate.

αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure.

Zu einer Lösung von 9.6 g Aminobutanonchlorhydrat in 10 ccm Wasser wurden allmählich 12.5 g Acetylbrenztraubensäureester in schwach alkalischer Lösung hinzugefügt. Und zwar wurden diese 12.5 g nacheinander in Abständen von 24 Stunden in Portionen von je 2.5 g Acetylbrenztraubensäureester, aufgelöst in je 10 ccm ca. 10% Natronlauge (im ganzen 6.2 g Ätznatron in 50 ccm Wasser), eingetragen und das Reaktionsgemisch in einer verschlossenen Flasche bei einer Temperatur von 40° im ganzen 5 Tage lang stehen gelassen. Bald beginnt die Abscheidung einer braungefärbten Kristallmasse, während die Flüssigkeit rotbraun wird. Der Niederschlag besteht zum Teil aus Tetramethylpyrazin, zum Teil aus der gesuchten freien Carbonsäure. Ein Teil der letzteren findet sich als Natriumsalz in Lösung. Nach Beendigung der Reaktion wurde zur möglichst vollständigen Abscheidung des Pyrazins 12 Stunden im Eisschrank stehen gelassen, dann filtriert und das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der erste pyrazinhaltige Filterrückstand wurde zur Entfernung der Base mit Dampf behandelt und der hinterbleibende Rückstand zugleich mit der durch Ansäuern ausgefällten Säure aus Alkohol umkristallisiert. Die Carbonsäure erscheint daraus in nahezu farblosen prismatischen Stäbchen vom Schmpt. 204°.

Die Substanz wurde nach dem Trocknen über Phosphorpentoxyd im Vakuum analysiert:

0.1534 g Subst.: 0.3343 g CO_2, 0.0902 g H_2O.
0.1633 g Subst.: 11.4 ccm N (13°, 713 mm).

$C_9H_{11}NO_3$:

Ber.:	C 59.67%	H 6.08%	N 7.73%.
Gef.:	C 59.44%	H 6.57%	N 7.81%.

Die Substanz löst sich fast nicht in kaltem, schwer in heifsem Wasser, ziemlich leicht in heifsem Alkohol und ist sehr schwer löslich in Äther, unlöslich in Petroläther.

αβ-Dimethyl-β'-acetylpyrrol.

Die eben beschriebene Carbonsäure wurde in Pillen zu je 0.5 g gedrückt und in einem Kölbchen unter Kohlensäure auf ca. 215° gehalten. Dabei findet die Abspaltung der Kohlensäure in rascher aber gleichmäfsiger Weise in kurzer Zeit statt, und das zurückbleibende Produkt stellt einen schwach braun gefärbten Sirup dar, welcher beim Erkalten sofort zu einer blättrig-kristallinischen Masse erstarrt. Ein kleiner Teil der Substanz sublimiert an die kälteren Stellen des Gefäfses. Aus dem Kölbchen wurde die Masse mit Essigäther herausgelöst, die Lösung auf dem Wasserbad rasch zur Trockne verdampft, und der Rückstand unter Zuhilfenahme von Tierkohle aus Wasser umkristallisiert. Das Produkt erscheint dann in farblosen, kurzen, allseitig zugeschärften, prismatischen Täfelchen vom Schmpt. 137°.

0.1473 g Subst.: 0.3809 g CO_2, 0.1164 g H_2O.
0.1470 g Subst.: 13.3 ccm N (16°, 723,5 mm).

$C_8H_{11}NO$:

Ber.:	C 70.07%	H 8.03%	N 10.22%.
Gef.:	C 70.52%	H 8.84%	N 10.17%.

Die Substanz löst sich in Alkohol, Essigäther und Äther leicht, sehr schwer in kaltem, leichter in kochendem Wasser und ist unlöslich in Petroläther. Aus Essigäther wird sie durch Petroläther in feinen prismatischen Nadeln allmählich gefällt.

αβ-Dimethyl-β'-äthoxalacetylpyrrol.

2 Moleküle metallisches Natrium werden in der 20fachen Gewichtsmenge absoluten Alkohols gelöst und dann gleichzeitig 2 Mole-

küle Oxalsäurediäthylester und 1 Molekül αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol hinzugefügt. Es tritt Lösung ein. Dann erhitzt man zwei Stunden am Rückflufskühler zum leichten Sieden. Die Lösung färbt sich dunkel, während sich allmählich Kristalle abscheiden. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Alkohol in einen Fraktionierkolben gespült und im Vakuum zur Trockene verdampft. Den dunkelbraunen Rückstand löst man in Wasser und säuert dann mit Essigsäure an. Der rote Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet und längere Zeit mit Äther extrahiert. Hierbei hinterbleibt ein dunkelroter, aufserordentlich schwer verbrennlicher Rückstand, der noch nicht näher untersucht ist. Der Ätherauszug hinterläfst beim Eindunsten zur Trockene eine gelbbraune Kristallmasse. Beim Kochen mit konz. Salzsäure wird die Substanz grünlichbraun und gibt dann eine rote Lösung, die beim Zusatz von Wasser rote Flocken abscheidet.

Sie ist in Petroläther unlöslich, in Wasser schwer löslich, leicht löslich in Äther. Aus Alkohol und Essigäther läfst sie sich leicht umkristallisieren und bildet dann spindelförmige langgestreckte Kristalle vom Schmpt. 180°.

1. 0.1464 g Subst.: 0.3287 g CO_2, 0.0868 g H_2O.
2. 0.1720 g Subst.: 0.3857 g CO_2, 0.1029 g H_2O.
   0.1390 g Subst.: 7.75 ccm N (17°, 715 mm).

$C_{13}H_{17}NO_4$:

Ber.:	C 60.76%	H 6.33%	N 5.99%.
Gef.:	1. C 61.23%	H 6.63%	N 6.17%.
	2. C 61.16%	H 6.69%	—

Einwirkung von Hydrazin auf das αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol.

Erhitzt man 1 Mol αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol mit etwas mehr als 1 Mol Hydrazinhydrat im Wasserbad, so bildet sich nach 1 bis 2 Stunden ein gelbes Öl, das bei weiterem 4stündigem Erhitzen zu gelben tafeligen Kristallen von rhombischem Habitus erstarrt. Diese lösen sich schwer in heifsem Wasser, leicht in siedendem Alkohol, woraus sie zur Analyse zweimal umkristallisiert werden. Schmpt. 216°.

1. 0.1728 g Subst.: 0.4480 g CO_2, 0.1359 g H_2O.
2. 0.1509 g Subst.: 0.3926 g CO_2, 0.1136 g H_2O.
   0.1774 g Subst.: 33.3 ccm N (18°, 718 mm).

$C_{16}H_{22}N_4$:

Ber.:	C 71.11%	H 8.15%	N 20.74%.
Gef.: 1.	C 70.71%	H 8.80%	N 20.80%.
2.	C 70.96%	H 8.42%	—

Die Substanz erwies sich somit als das Ketazin des αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrols.

Versuch, das reine αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-ketazin mit Natriumäthylat zu reduzieren.

3 Portionen zu je 2 g Ketazin wurden im Einschlufsrohr mit je 1.8 g metallischem Natrium in 25 ccm absolutem Alkohol 10 Stunden lang auf 160° erhitzt. Bei der Wasserdampfdestillation ergab sich nur sehr wenig Öl, während der gröfste Teil des Azins unverändert zu sein schien. Die im Kolben zurückbleibende feste Substanz wurde getrocknet und nochmals im Einschlufsrohr mit Natriumäthylat erhitzt, und zwar auf 180°—190°. Es ergab sich etwas mehr Öl als beim ersten Mal. Auch der dritte Versuch, den unveränderten festen Rückstand durch Erhitzen mit Natriumäthylat auf 220° in Pyrrol überzuführen, hatte nur geringen Erfolg. Die bei den Wasserdampfdestillationen gewonnenen Ölmengen wurden mit Äther aufgenommen, getrocknet und dann ins Pikrat übergeführt. Die gesammelten Pikrate wurden zum Öl regeneriert und dieses fraktioniert. Beginn des Siedens bei 75° (12 mm) — Siedepunkt nicht genau zu bestimmen wegen zu geringer Substanzmenge (0.4 g). Zur Analyse wurde das Pikrat zweimal aus Alkohol umkristallisiert und zeigte dann den Schmpt. 105°.

0.1449 g Subst.: 0.2681 g CO_2, 0.0726 g H_2O.
0.1279 g Subst.: 17.1 ccm N (16.5°, 717 mm).

$C_{16}H_{20}N_4O_7$:

Ber.:	C 50.53%	H 5.26%	N 14.74%.
Gef.:	C 50.46%	H 5.60%	N 14.87%.

Das Pikrat ist somit das αβ-Dimethyl-α′β′-diäthylpyrrolpikrat (Fischer, Schmpt. 102°—103°) und nicht das erwartete Hämopyrrol-b-pikrat.

Darstellung des Hämopyrrols b.

Da nun die Gewinnung des Hämopyrrols b aus dem reinen Ketazin nicht gelang, so wurde auf die Isolierung dieses Zwischenproduktes verzichtet und gleich wie folgt verfahren: Die Bildung des Einwirkungsproduktes von Hydrazin auf α_1-Dimethyl-β'-acetylpyrrol wurde in der früher angegebenen Weise vollzogen, und zwar gleich im Einschlufsrohr. Dann wurde sofort das Natriumäthylat hinzugefügt, das Rohr zugeschmolzen und 10 Stunden auf 160° erhitzt.

Von dem alkohol-alkalischen Inhalt des Einschlufsrohres wurde zunächst der Alkohol gröfstenteils abdestilliert, der im Kolben verbleibende wässerige Inhalt wurde mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit Ammoniumsulfat ausgesalzen, ausgeäthert und der Ätherauszug mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine alkoholische Lösung des Pyrrols, die wie folgt im Vakuum fraktioniert wurde: Zunächst wurde die Vorlage auf 30°—40° erwärmt, so dafs der Alkohol abgesaugt wurde. Als die Temperatur im Destillierkolben auf 50° gestiegen war, wurde die Vorlage mit Eis gekühlt. Da das so erhaltene Pyrrol noch feucht war, so wurde es mit Äther aufgenommen, getrocknet und nach dem Abdunsten des Äthers als Pikrat gefällt. Daraus wurde in bekannter Weise das Pyrrol regeneriert und zweimal fraktioniert.

Sdpt. 83°—84° bei 10 mm Druck.

0.1931 g Subst.: 0.5503 g CO_2, 0.1789 g H_2O.
0.1917 g Subst.: 19,4 ccm N (17°, 721,5 mm).

$C_8H_{13}N$:

Ber.:	C 78.05 %	H 10,57 %	N 11.38 %.
Gef.:	C 77.73 %	H 10.37 %	N 11.31 %.

Das Öl erstarrte bei niedriger Temperatur. Zu seiner weiteren Charakterisierung und Identifizierung mit dem analytischen Hämopyrrol b dienten das Pikrat und das Oxim. Ersteres erwies sich durch seinen Schmelzpunkt 122° sowie die Analyse und den Mischschmelzpunkt mit dem Pikrat des analytischen Hämopyrrols b als mit diesem identisch. Bei der Oxydation des Pyrrols mit salpetriger Säure entstand das erwartete Oxim des Methyläthylmaleïnimids vom Schmpt. 220°.

Pikrat des Hämopyrrols b.

Versetzt man die konzentriert ätherische Lösung des Pyrrols mit wässerig-ätherischer Pikrinsäurelösung, so erstarrt die Lösung sofort unter Ausscheidung der verfilzten feinen hellgelben Nädelchen des Pikrats. Es löst sich leicht in Essigäther, sehr schwer in Äther, leicht in siedendem Alkohol. Letztere Lösung erstarrt beim Erkalten unter Ausscheidung der sehr biegsamen, meist zu runden Büscheln vereinigten charakteristischen Nädelchen vom Schmpt. 122°. Mischschmelzpunkt mit analytischem Hämopyrrol b-Pikrat 122°.

1. 0.1587 g Subst.: 0.2811 g CO_2, 0.0715 g H_2O.
2. 0.1482 g Subst.: 0.2602 g CO_2, 0.0664 g H_2O.
1. 0.1770 g Subst.: 24 ccm N (14°, 724 mm).
2. 0.1122 g Subst.: 16.2 ccm N (16°, 722.5 mm).

$C_{14}H_{16}N_4O_7$:

Ber.:	C 47.73%	H 4.55%	N 15.91%.
Gef.: 1.	C 48.30%	H 5.04%	N 15.37%.
2.	C 47.88%	H 5.01%	N 16.21%.

Oxim des Hämopyrrols b.

4 g Pyrrol wurden in etwa 80 ccm verdünnter Schwefelsäure gelöst und dann frischbereitete konzentrierte Natriumnitritlösung zugefügt, bis eine Wiederaufhellung der anfangs dunkeln Lösung und reichliche Kristallabscheidung eintrat. Zur Vervollständigung der Abscheidung wurde noch einige Stunden gut gekühlt. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert und bildete dann schwach gelbliche prismatische Kristalle vom Schmpt. 220°.

0.1555 g Subst.: 0.3109 g CO_2, 0.0936 g H_2O.
0.1509 g Subst.: 24.8 ccm N (17°, 720.5 mm).

$C_7H_{10}N_2O_2$:

Ber.:	C 54.55%	H 6.54%	N 18.18%.
Gef.:	C 54.53%	H 6.74%	N 18.34%.

Es liegt also das Oxim des Methyläthylmaleïnimids vor.

Bei der Darstellung des Oxims aus dem analytischen Hämopyrrol b fand Piloty[39]) ein rotes Nebenprodukt. Dieses liefs sich

39) A. 392, 238.

aus Alkohol umkristallisieren und bildete dann winzig kleine hochrote Würfel und Oktaëder vom Schmpt. 221°.

Hier wurde die Bildung eines solchen Nebenproduktes nicht beobachtet.

β-Methyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure.

Die Darstellung dieses Körpers aus Aminoacetonchlorhydrat und Acetylbrenztraubensäureester erfolgte in ganz analoger Weise wie die Darstellung der αβ-Dimethyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure aus Aminobutanonchlorhydrat und Acetylbrenztraubensäureester.

8.4 g Aminoacetonchlorhydrat in 10 ccm Wasser wurden mit einer Lösung von 12.6 g Acetylbrenztraubensäureester in 50 ccm ca. 10% Natronlauge (6.2 g Ätznatron in 50 ccm Wasser) bei 40° allmählich versetzt und im ganzen 5 Tage stehen gelassen. Das Produkt der Reaktion, die äufserlich geradeso verläuft wie diejenige mit Aminobutanon, erwies sich als nicht einheitlich. Beim Umkristallisieren mit Alkohol liefsen sich zwei verschiedene Substanzen fassen. Jede der beiden wurde dann für sich mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Die leichter lösliche zeigt dann den Schmpt. 200°, die schwerer lösliche den Schmpt. 252° bis 254°. Beide hatten die gleiche empirische Zusammensetzung.

Analyse der Carbonsäure vom Schmpt. 200°:

0.1488 g Subst.: 0.3148 g CO_2, 0.0773 g H_2O.
0.1358 g Subst.: 10.3 ccm N (16.5°, 723 mm).

$C_8H_9NO_3$:

Ber.:	C 57.49%	H 5.39%	N 8.38%.
Gef.:	C 57.70%	H 5.30%	N 8.53%.

Analyse der Carbonsäure vom Schmpt. 252—254°:

0.1276 g Subst.: 0,2710 g CO_2, 0.0671 g H_2O.
0.1005 g Subst.: 7.9 ccm N (18°, 724 mm).

$C_8H_9NO_3$:

Ber.:	C 57.49%	H 5.39%	N 8.38%.
Gef.:	C 57.92%	H 5.88%	N 8.78%.

Bei dem Versuch, von der niedriger schmelzenden β-Methyl-β′-acetylpyrrol-α′-carbonsäure durch Kohlensäureabspaltung zum ent-

sprechenden Acetylpyrrol und von diesem durch Reduktion in der der Darstellung des Hämopyrrols b entsprechenden Weise zum β-Methyl-β′-äthylpyrrol — Hämopyrrol a — zu gelangen, zersetzte sich die Substanz unter Verkohlung und unter Bildung eines gelben Öles, das die Fichtenspanreaktion gab.

Zu einem Versuch, von der höher schmelzenden Carbonsäure zum Hämopyrrol a zu gelangen, fehlte es vorläufig an Substanz.

II. Über das α-Methyl-β-äthylpyrrol und seine Derivate.

α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure.

Statt den Oxalessigester unmittelbar mit Aminopentanon zu kondensieren, verseifte ich ihn zunächst zur Oxalessigestersäure [40]) und verfuhr dann in folgender Weise:

4 g Oxalessigestersäure werden in einer Lösung von 2.8 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser gelöst und dann 3.5 g Aminopentanonchlorhydrat in 10 ccm Wasser hinzugefügt. Die Luft in der Flasche wird durch Wasserstoff verdrängt, um einer Pyrazinbildung möglichst vorzubeugen. Die Kondensation beginnt augenblicklich und es tritt alsbald eine reichliche Abscheidung von Kristallen ein. Wenn nach mehrtägigem Stehen im Wärmeschrank bei 40° keine Vermehrung des Niederschlages mehr eintritt, dann filtriert man diesen ab, behandelt ihn zur Entfernung des Pyrazins mit Dampf und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Er erscheint dann in schneeweißen prismatischen Stäbchen vom Schmpt. 175°. Die Ausbeute an Estersäure beträgt nach diesem Verfahren etwa 50% der Theorie. Die Estersäure ist unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser, ziemlich schwer löslich in Alkohol, spielend leicht in Natronlauge.

0.1935 g Subst.: 0.4162 g CO_2, 0.1192 g H_2O.
0.1653 g Subst.: 9.2 ccm N (18.5°, 714 mm).

$C_{11}H_{15}NO_4$:

Ber.:	C 58.67%	H 6.67%	N 6.22%.
Gef.:	C 58.66%	H 6.89%	N 6.12%.

40) A. 246, 323.

Dimethyldiäthylpyrocolldicarbonsäureester.

2 g α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure wurden mit 20 g Essigsäureanhydrid 15 Stunden am Rückflufskühler gekocht. Der Kolbeninhalt wurde mit viel Wasser versetzt und mit trockener Soda alkalisch gemacht. Es bildete sich ein flockiger gelber Niederschlag, der mit Soda ausgekocht wurde. Die vereinigten Filtrate ergaben beim Ansäuern die unverbrauchte Estersäure. Das Pyrocoll ist in Wasser sehr schwer löslich, in Alkohol mäfsig leicht löslich, in Benzol leicht löslich. Es wurde zur Analyse zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Es bildet dann verfilzte, seidenglänzende, gelblichweifse Nadeln vom Schmpt. 159°.

0.1661 g Subst.: 0.3871 g CO_2, 0.0986 g H_2O.
0.1567 g Subst.: 10 ccm N (20°, 725 mm).

$C_{22}H_{26}N_2O_6$:

Ber.:	C 63.77%	H 6.28%	N 6.76%.
Gef.:	C 63.56%	H 6.62%	N 7.09%.

α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′β′-dicarbonsäure.

Man erhält die Dicarbonsäure aus der α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure durch zweistündiges Verseifen mit wässerigem Alkali und vorsichtiges Ansäuern der gekühlten Lösung. Sie schmeckt widerlich süfs, ist in Wasser und Äther ziemlich schwer löslich, leicht löslich in Alkohol und Eisessig. Sie läfst sich aus Äther oder 50% Essigsäure umkristallisieren und kristallisiert aus letzterem Lösungsmittel in kurzen prismatischen Säulen vom Schmpt. 200°.

0.1595 g Subst.: 0.3221 g CO_2, 0.0866 g H_2O.
0.1500 g Subst.: 9.7 ccm N (17°, 719 mm).

$C_9H_{11}NO_4$:

Ber.:	C 54.82%	H 5.58%	N 7.11%.
Gef.:	C 55.07%	H 6.07%	N 7.20%.

α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäureester.

31 g α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carboxy-β′-carboxäthylestersäure wurden unter Überleiten von Kohlensäure über den Schmelzpunkt bis auf 210° erhitzt. Unter lebhaftem Aufbrausen entwickelte

sich Kohlendioxyd. Nach etwa 20 Minuten wurde der Versuch unterbrochen. Beim Erkalten erstarrte die Schmelze kristallinisch und wurde mit Alkohol aufgenommen. Von etwas unveränderter Estersäure wurde abfiltriert und die alkoholische Lösung mit viel Wasser versetzt. Der Ester fiel als flockige Fällung aus. Er ist in Wasser und Petroläther unlöslich, in Alkohol und Essigäther leicht und in Äther sehr leicht löslich. Zur Analyse wurde er aus einem Gemisch von Essigäther und Petroläther umkristallisiert. Er bildete dann verfilzte schwach rosa Nadeln vom Schmpt. 108°.

0.1844 g Subst.: 0.4471 g CO_2, 0.1418 g H_2O.
0.1079 g Subst.: 7,3 ccm (t = 19°, 720.5 mm).

$C_{10}H_{15}NO_2$:

Ber.:	C 66.29%	H 8.28%	N 7.73%.
Gef.:	C 66.13%	H 8.60%	N 7.49%.

α-Methyl-β-äthylpyrrol-β'-carbonsäure.

Man verseift den Ester durch mehrstündiges Kochen mit 50 prozentiger Kalilauge. Bei 8.5 g Ester betrug die Verseifungsdauer etwa 3—4 Stunden. Die alkalische Lösung wird dann unter Kühlung mit verdünnter Schwefelsäure vorsichtig angesäuert, worauf die Carbonsäure ausfällt. Sie ist in Petroläther unlöslich, in Wasser ziemlich schwer löslich, in Alkohol, Essigäther und Äther löslich, in Chloroform leicht löslich. Als beste Lösungsmittel zum Umkristallisieren erwiesen sich Wasser und Chloroform. Aus Chloroform scheidet sich die Carbonsäure in beinahe farblosen rhombischen Tafeln ab.
Schmpt. 128°.

0.1389 g Subst.: 0.3180 g CO_2, 0.0910 g H_2O.
0.1254 g Subst.: 10.4 ccm N (18°, 725 mm).

$C_8H_{11}NO_2$:

Ber.:	C 62.74%	H 7.19%	N 9.14%.
Gef.:	C 62.44%	H 7.33%	N 9.28%.

α-Methyl-β-äthylpyrrol.

3.7 g α-Methyl-β-äthylpyrrol-β'-carbonsäure in Pastillenform wurden im Vakuum über den Schmelzpunkt erhitzt. Es trat lebhafte Kohlensäureentwicklung ein und das Pyrrol destillierte über. Gleich-

zeitig setzte sich an der Wand der Vorlage in geringer Menge eine weifse Substanz ab, die in Natronlauge löslich war und nach Ammoniak roch — scheinbar ein Zersetzungsprodukt. Das Pyrrol wurde mit Äther aufgenommen, einmal mit wenig verdünnter Natronlauge geschüttelt, getrocknet und fraktioniert.

Sdpt. 75^0—77^0 bei 15 mm Druck.

Das Öl gibt ein Bispikrat vom Schmpt. 136^0.

0.1970 g Subst.: 0.5546 g CO_2, 0.1814 g H_2O.
0.2072 g Subst.: 24.4 ccm N (14.5^0, 721.5 mm).

$C_7H_{11}N$:

Ber.:	C 77.07%	H 10.09%	N 12.84%.
Gef.:	C 76.78%	H 10.30%	N 13.13%.

Bis-α-Methyl-β-äthylpyrrolpikrat.

Zur Darstellung des Pikrats versetzt man 1 g α-Methyl-β-äthylpyrrol mit einer Lösung von 2.1 g Pikrinsäure in 20 g feuchtem Äther. Das Pikrat fällt dann ganz allmählich aus. Nach etwa einstündigem Stehen wird abgesaugt. Das Pikrat läfst sich aus Alkohol umkristallisieren und erscheint daraus in abgerundeten länglichen rhombischen Platten vom Schmpt. 136^0.

0.1993 g Subst.: 0.3918 g CO_2, 0.1009 g H_2O.
0.1580 g Subst.: 22.4 ccm N (17^0, 724.5 mm).

$C_{20}H_{25}N_5O_7$:

Ber.:	C 53.69%	H 5.59%	N 15.66%.
Gef.:	C 53.62%	H 5.66%	N 15.91%.

Bis-α-Methyl-β-äthylpyrrol.

Das Bispyrrol liefs sich durch Regeneration aus dem Pikrat, oder besser auf folgende Weise gewinnen: 1.5 g α-Methyl-β-äthylpyrrol wurden in etwa der zehnfachen Menge absoluten Äthers gelöst, dann gut gekühlt und sorgfältig getrocknetes Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet, was etwa eine halbe Stunde dauerte. Ein schwacher Niederschlag, der zunächst ausfiel, löste sich wieder und auch nach fünfzehnstündigem Stehen in der Kälte schied sich nichts mehr ab. Beim Abdunsten des salzsäurehaltigen Äthers im Vakuum hinterblieb das feste Bispyrrolchlorhydrat. Es wurde in Eiswasser

gelöst, die Lösung alkalisch gemacht und dreimal ausgeäthert. Nach dem Abdampfen des Äthers blieb ein Sirup zurück, der nicht kristallisierte. Er wurde daher der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Der Siedepunkt der Hauptmenge war 172° — ungenau wegen zu geringer Substanzmenge. Der in der Vorlage befindliche gelbe Sirup erstarrte auch bei mehrtägigem Stehen im Eisschrank nur zum geringen Teil. Er gab mit wässerig-ätherischer Pikrinsäurelösung sofort eine reichliche Menge Pikrat vom Schmpt. 136°. Dieses erwies sich als identisch mit dem analysierten Bis-Methyläthylpyrrolpikrat, denn der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Methylierung des α-Methyl-β-äthylpyrrol-β′-carbonsäureesters und Darstellung der α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol-β′-carbonsäure.

1 Mol metallisches Kalium wird unter der 25 fachen Menge siedenden Benzols gekörnt und dann 1 Mol sorgfältig über Phosphorpentoxyd getrockneter Ester hinzugefügt. Dann wird unter Turbinieren und Rückflufskühlung bis zum leichten Sieden des Benzols erhitzt. Wenn die letzten Kaliumreste keinen Wasserstoff mehr entwickeln, dann verdünnt man mit Benzol und fügt ein Molekül frischdestilliertes Dimethylsulfat tropfenweise hinzu. Die Reaktion erfolgt augenblicklich unter Erwärmung. Zu ihrer Vervollständigung wird noch etwa eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt. Dann filtriert man vom methylschwefelsauren Kali ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Der entstandene methylierte Ester ist ein Öl, das nicht isoliert und gereinigt, sondern gleich mit 30% methylalkoholischem Kali verseift wird. Die Verseifung ist nach 10 Stunden nahezu vollständig. Man verdünnt mäfsig stark mit Wasser, schüttelt die alkalische Lösung mit Äther, um unveränderten Ester und den Methylalkohol zu entfernen und säuert die wässerig-alkalische Lösung vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure an. Die Carbonsäure fällt dann aus. Sie ist in Äther, Petroläther und Essigäther unlöslich, in Wasser sehr schwer löslich, in Chloroform und Alkohol leichter löslich. Zur Analyse wird sie am besten zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Sie bildet dann monokline Nadeln vom Schmpt. 210°.

0.1883 g Subst.: 0.4462 g CO_2, 0.1375 g H_2O.
0.1511 g Subst.: 11.4 ccm N (12°, 723 mm).

$C_9H_{13}NO_2$:

Ber.:	C 64.67%	H 7.78%	N 8.32%.
Gef.:	C 64.63%	H 8.17%	N 8.58%.

α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol.

6.2 g α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol-β′-carbonsäure wurden unter Überleiten von Kohlensäure über den Schmelzpunkt bis auf 230° erhitzt. Es trat heftige Kohlensäureentwicklung ein, während das Pyrrol in die Vorlage destillierte. Zugleich sublimierte eine weifse Substanz und erstarrte zu prismatischen Nadeln. Das Pyrrol wurde mit Äther aufgenommen, gewaschen, getrocknet und rektifiziert. Sdpt. 59°—61° bei 10 mm Druck.

0.1807 g Subst.: 0.5154 g CO_2, 0.1737 g H_2O.
0.1560 g Subst.: 15.6 ccm N (12.5°, 722 mm).

$C_8H_{13}N$:

Ber.:	C 78.05%	H 10.57%	N 11.38%.
Gef.:	C 77.79%	H 10.76%	N 11.36%.

Der Versuch, ein Pikrat aus dem α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol zu gewinnen, war erfolglos.

1 Mol des Pyrrols wurde mit 1 Mol feingepulverter Pikrinsäure versetzt. Es trat leichte Erwärmung ein. Nach etwa 1½ Stunden wurde mit wenig Äther versetzt und durchgeknetet, doch war kein einheitlich kristallisiertes Pikrat zu erhalten, sondern nur ein von wenig Kristallen durchsetzter Sirup.

III. Beitrag zur Kenntnis der Pyrranthrachinone.

Dimethyldiäthylpyrranthrachinon.

Wenn man die α-Methyl-β-äthylpyrrol-α′-carbonsäure mit der zehnfachen Menge frisch destilliertem Essigsäureanhydrid 8 Stunden lang unter Rückfluſskühlung kocht, dann scheidet sich das Chinon allmählich als feinpulveriger dunkelbrauner Niederschlag ab. Dieser wird nach dem Erkalten abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. So beträgt die Ausbeute etwa 15% der theoretisch möglichen. Bei dieser Darstellungsweise des Chinons befindet sich in

der Mutterlauge in geringer Menge ein Nebenprodukt, das roh bei 152° schmilzt, in Wasser unlöslich ist und aus Alkohol und Essigäther in verfilzten Nädelchen kristallisiert.

Die Ausbeute an Chinon läfst sich wesentlich steigern, wenn man eine geringere Menge Essigsäureanhydrid unter erhöhtem Druck im Einschlufsrohr auf die Carbonsäure einwirken läfst. Wenn man so 2 g Carbonsäure mit der dreifachen Menge Essigsäureanhydrid 11 Stunden lang auf 170° erhitzt, dann beträgt die Ausbeute an Chinon 60% der Theorie.

Das Dimethyldiäthylpyrranthrachinon ist in Wasser, Alkohol, Äther und Aceton unlöslich, in Pyridin und Chinolin schwer löslich, etwas leichter löslich in Nitrobenzol, Anilin und flüssigem Paraffin. Es wurde zur Analyse aus Pyridin umkristallisiert und scheidet sich daraus in tiefbraunroten mikroskopischen Prismen ab. Es sublimiert, ohne vorher zu schmelzen, unter teilweiser Zersetzung.

0.1228 g Subst.: 0.3192 g CO_2, 0.0768 g H_2O.
0.1132 g Subst.: 10.8 ccm N (17°, 720 mm).

$C_{16}H_{18}N_2O_2$:

Ber.:	C 71.11%	H 6.67%	N 10.37%.
Gef.:	C 70.89%	H 7.00%	N 10.63%.

Dimethyldiäthylpyrranthron.

Man suspendiert 1 g Dimethyldiäthylpyrranthrachinon in etwa 100 g Eisessig und erhitzt zum Sieden. Dann trägt man unter Umschütteln ungefähr 4 g Zinkstaub ein. Es tritt lebhafte Wasserstoffentwicklung ein und das Sieden wird bis zur Entfärbung und Lösung des Chinons fortgesetzt. Dann filtriert man die Lösung in viel kaltes Wasser ein. Es fällt ein sehr feinpulvriger fast farbloser Niederschlag aus, der auf ein glattes Filter filtriert wird. Das Reaktionsprodukt löst sich ziemlich schwer in den meisten Lösungsmitteln und läfst sich am besten aus Alkohol umkristallisieren. Dabei ist es schwer, eine klare Lösung zu erhalten, denn auch nach mehrmaligem Filtrieren zeigt sich in der Lösung sofort ein feinpulvriger flimmernder Niederschlag. Am besten filtriert man die Lösung so oft durch dasselbe Filter, bis sie klar bleibt. Beim längeren Stehen in der Kälte scheidet sich das Reduktionsprodukt in kleinen prismatischen Säulen und Tafeln ab, die unscharf bei etwa 305°—310° schmelzen.

Die Substanz hinterläfst bei der Zersetzung schwer verbrennliche Kohle. Obwohl die Verbrennung mit einem Gemisch von Bleichromat und Kaliumbichromat ausgeführt wurde, ergab sie keine ganz richtigen Kohlenstoffwerte.

1. 0.1575 g Subst.: 0.4277 g CO_2, 0.1166 g H_2O.
2. 0.1115 g Subst.: 0.3032 g CO_2, 0.0832 g H_2O.
   0.1362 g Subst.: 13.6 ccm N (17°, 717 mm).

$C_{16}H_{20}N_2O$:

Ber.:	C 75.00%	H 7.81%	N 10.94%.
Gef.: 1.	C 74.06%	H 8.28%	N 10.09%.
2.	C 74.16%	H 8.35%	—

Die Analysenergebnisse stehen den theoretischen Werten für Dimethyldiäthylpyrranthron bzw. -anthranol am nächsten. Löst man eine Probe des Reduktionsproduktes in Alkohol und versetzt mit verdünnter Schwefelsäure, so tritt eine Gelbfärbung ein und beim Zusatz von Eisenchlorid wird die Lösung purpurrot, eine Färbung, die unbeständig ist und bald unter Abscheidung eines mifsfarbigen Niederschlages verschwindet. Dies beweist, dafs das Reduktionsprodukt ein Pyrranthron ist und in alkoholischer Lösung zum Teil enolisiert ist zum Pyrranthranol.

Tetramethyldiäthylpyrranthrachinon.

Zur Darstellung dieses am Stickstoff methylierten Pyrranthrachinons geht man von der entsprechenden N-methylierten Carbonsäure aus: 0.8 g α-Methyl-β-äthyl-N-methylpyrrol-β′-carbonsäure wurden mit der fünffachen Menge Essigsäureanhydrid im Einschlufsrohr 11 Stunden lang auf 170° erhitzt. Im Rohr befanden sich dann plattige und spiefsförmige bis zu 1 cm lange dunkelrotbraune Kristalle, die abfiltriert wurden. Die Ausbeute betrug so 15% der Theorie.

Das Chinon ist in Alkohol und Essigäther ziemlich leicht löslich, in Chloroform leicht löslich, schwer löslich in Äther und Petroläther. Aus Alkohol und Essigäther läfst es sich leicht umkristallisieren und erscheint daraus in prismatischen, leuchtend und lebhaft rot gefärbten Nädelchen vom Schmpt. 234°.

0.1445 g Subst.: 0.3825 g CO_2, 0.0991 g H_2O.
0.1402 g Subst.: 12 ccm N (16.5°, 720 mm).

$C_{18}H_{22}N_2O_2$:

Ber.:	C 72.48%	H 7.38%	N 9.39%.
Gef.:	C 72.19%	H 7.67%	N 9.56%.

Tetramethyldiäthylpyrranthron.

Die Reduktion des methylierten Chinons wird genau so ausgeführt wie die des nichtmethylierten: Man löst 1.2 g Tetramethyldiäthylpyrranthrachinon in etwa 100 g Eisessig, erhitzt zum Sieden und fügt dann allmählich unter Umschütteln 5 g Zinkstaub hinzu. Das Reduktionsprodukt wird durch Einfiltrieren in viel Wasser gewonnen. Es ist in heifsem Alkohol leicht, in kaltem schwerer löslich und läfst sich leicht daraus umkristallisieren. Es scheidet sich in farblosen rhombischen Tafeln ab, die unscharf swischen 194° und 200° schmelzen.

0.1459 g Subst.: 0.4084 g CO_2, 0.1146 g H_2O.
0.1547 g Subst.: 13.8 ccm N (16°, 717 mm).

$C_{18}H_{24}N_2O$:

Ber.:	C 76.06%	H 8.45%	N 9.86%.
Gef.:	C 76.34%	H 8.78%	N 9.94%.

Das Reduktionsprodukt ist also das Tetramethyldiäthylpyrranthron. In alkoholischer Lösung ist es wie das früher besprochene Dimethyldiäthylpyrranthron teilweise enolisiert und gibt in ähnlicher Weise mit verdünnter Schwefelsäure eine Gelbfärbung und mit Eisenchloridlösung eine Purpurfärbung.

Die Reduktion des am Stickstoff methylierten Chinons erfolgte wegen seiner leichten Löslichkeit in Eisessig bedeutend leichter als die Reduktion des nichtmethylierten Chinons.

Lebenslauf.

Ich, Alfred Blömer, evangelischer Konfession, wurde geboren am 16. Januar 1888 als Sohn des verstorbenen Kaufmanns Heinrich Alfred Maria Blömer zu Krefeld (Niederrhein). Von Ostern 1898 ab besuchte ich die Oberrealschule zu Krefeld, die ich Ostern 1907 mit dem Zeugnis der Reife verliefs, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Ich studierte nacheinander an den Universitäten Jena (S. S. 1907), Berlin (W. S. 1907/08), München (S. S. 1908 bis S. S. 1911), an der Technischen Hochschule München (W. S. 1911/12 bis W. S. 1912/13) und der Universität München (ab S. S. 1913). Meine wissenschaftliche Arbeit führte ich im chemischen Laboratorium der Akademie der Wissenschaften zu München aus und bestand das mündliche Doktorexamen am 13. November 1913.